

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

381

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Michel NICOLAS

Né le 6 Février 1910, à FERRIÈRES-sur-SICHON (Allier)

**Contribution à l'Étude
des Corrélations physiologiques
entre la préhypophyse et l'ovaire**

Président : M. FIESSINGER, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

—
1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Michel NICOLAS

Né le 6 Février 1910, à FERRIÈRES-sur-SICHON (Allier)

Contribution à l'Étude
des Corrélations physiologiques
entre la préhypophyse et l'ovaire

Président : M. FIESSINGER, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

—
1937

I. — Professeurs

Anatomie	
Physiologie	
Physique médicale	
Chimie médicale	
Bactériologie	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Pathologie médicale et générale	
Pathologie médicale	
Pathologie chirurgicale	
Anatomie pathologique	
Histologie	
Pharmacologie et matière médicale	
Thérapeutique	
Hygiène et médecine préventive	
Médecine légale	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	
Pathologie expérimentale et comparée	
Hydrologie thérapeutique et climatologie	
Clinique médicale	
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique des maladies infectieuses	
Clinique chirurgicale	
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements	
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique	
Clinique de la Tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	
Clinique cardiologie	
Professeurs sans chaire	

MM.

ROUVIERE.
Léon BINET
STROHL.
POLONOVSKI.
Robert DEBRÉ
BRUMPT.
BAUDOUIN
ABRAMI.
CHEVASSU
ROUSSY.
CHAMPY.
TUFFINEAU
HARVIER.
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL.
LAVASTINE
FIESSINGER
Maur. VILLARET
LOEPER.
CAKNOT.
Marcel LABBE
CLERC.
LEREBoullet
NOBECOURT
H. CLAUDE.
GOUGEROT
GUILLAIN.
LEMIERRE
CUNEO.
GOSSET.
GREGOIRE.
LENORMANT.
TERRIEN.
MARION.
BRINDEAU
COUVELAIRE
JEANNIN.
MOCQUOT
OMBREDANNE
RATHERY.
LEMAITRE.
Pierre DUVAL
SERGEANT.
BEZANCON.
MATHIEU.
LAUBRY.
HOVELACQUE
MULON.
OLIVIER.
VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM

AMELINE.....	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.
BESANCON (J.)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
FEY	Physique.
DCGNON	Urologie.
FUNCK.	
BRENTANO	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.

MM.

DE GAUDART	
D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale
DE GENNES...	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL..	Obstétrique.
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale
LELONG	Pathologie médicale.



MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT- DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale
TROISIERS	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS...	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU- LEMAIRE ...	Parasitologie.
PHILIBERT ...	Bactériologie.
VAUDESCAL...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR- VALLERY-RADOT	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER ...	
HEITZ-BOYER .	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	
VELTER	} Clinique obstétricale
ECALE	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL ..	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Bien faible témoignage de ma grande reconnaissance pour l'affection dont il m'a constamment entouré, les sacrifices qu'il s'est imposés pour moi et le bel exemple qu'il m'a laissé.

A MA MERE

Témoignage de ma grande affection et de ma très grande gratitude pour sa constante sollicitude.

AUX MIENS ET A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER

*Professeur de Médecine expérimentale et comparée
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine*

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Hommage respectueux et reconnaissant.

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON

MONSIEUR LE DOCTEUR LEVY-SOLAL

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE CLERMONT-FERRAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR CASTAGNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BUY

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEPETIT (*in memoriam*).

A MONSIEUR LE DOCTEUR DE GRISSAC

Médecin Chef de l'Hôpital d'Argenteuil

Hommage de respectueuse gratitude
pour l'enseignement clinique qu'il
nous a donné.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERTRAND

*Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chirurgien Chef de l'Hôpital d'Argenteuil*

Expression de notre reconnaissance
pour les excellentes leçons dont il m'a
fait profiter.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MIGNOT

*Médecin assistant des Hôpitaux de Paris
Chef du Service des Voies Respiratoires
à l'Hôpital d'Argenteuil*

Expression de notre gratitude pour
la bienveillance qu'il nous a toujours
témoignée.

A MESSIEURS LES MÉDECINS
DE L'HÔPITAL D'ARGENTEUIL

DOCTEURS AUCLAIR, LUMIERE, QUERIAUT, COLLIN
DETROIS

A MES COLLÈGUES D'INTERNAT
DE L'HÔPITAL D'ARGENTEUIL

Expression d'une amitié qui se
poursuivra au delà de nos communes
études et plus spécialement à ceux qui
durant trois années consécutives ont
partagé ma vie de salle de garde :
MONTARNAL, BEAUNE, RAS, RABINOVITZ,
BOULIGNAT, DUPUIS, BARRÈRE, CHAR-
TON, FERRAUD, BOULÈGUE.

Contribution à l'étude des corrélations physiologiques entre la préhypophyse et l'ovaire

INTRODUCTION

Peu d'organes ont suscité au cours de ces dernières années, tant en France qu'à l'étranger, un intérêt plus grand que la glande pituitaire. L'importance et l'intérêt des travaux consacrés à l'étude de cet organe ont été mis en évidence par le Professeur CASTAIGNE dans un éditorial récent du *Journal médical français*. « Sans entrer dans une longue étude bibliographique à ce sujet, faisons remarquer, pour montrer l'intérêt s'attachant à ces questions, que, de juin à septembre 1936, il parut, en tête de la *Presse médicale*, au moins trois articles magistraux abordant, à des points de vue divers, l'étude médico-chirurgicale de l'hypophyse : le 17 juin, « Hypophyse et diabète » (à propos de l'ablation d'une hypophyse normale, dans un cas de diabète grave), par CHABANIER, PUECH, LOBO ONELL et LELU ; le 25 juillet, « L'insuffisance antéhypophysaire » (hypopituitarisme antérieur), par Georges Bickel, dans lequel l'auteur cherchait à combler « l'opposition flagrante entre la richesse des documents physiologiques et la pauvreté de notre connaissance du tableau clinique de l'insuffisance fonctionnelle de cette glande » ; le 30 septembre enfin, parut l'article capital de ROUSSSY et MOSINGER sur la « Régulation nerveuse du fonctionnement hypophysaire » (ses conséquences physiopathologiques et thérapeutiques). Si nous citons ces

trois articles importants de la *Presse médicale* parus en trois mois, dans un même journal, ce n'est pas qu'ils épuisent, tant s'en faut, toute la bibliographie de cet été sur cette question, mais pour montrer quelle est l'importance d'un tel sujet pour qu'il puisse susciter dans un journal, en un seul trimestre, trois articles envisageant le rôle de l'hypophyse en médecine, sur des points essentiellement différents les uns des autres. Signalons de notre côté les importantes revues d'ensemble sur cette question parues dans les périodiques médicaux de langue française au cours de ces dernières années : FIESSINGER (*Journal des Praticiens*), RIVOIRE (*Presse médicale*).

Les problèmes que soulève l'étude de la glande pituitaire sont, en effet, extrêmement divers et se rapportent aux disciplines scientifiques les plus variées. L'un des plus intéressants du point de vue médical, en raison de ses rapports avec la clinique et la thérapeutique, est celui de l'inter-relation de l'antéhypophyse et des gonades. Ce sujet qui avait plus particulièrement attiré notre attention est encore extrêmement vaste et nous avons limité le sujet de cette étude aux corrélations fonctionnelles entre l'ovaire et la préhypophyse. Encore avons-nous délibérément laissé de côté les rapports de l'hypophyse et de l'ovaire au cours de la grossesse. MM. BROCHA et COLLIN ont consacré à ce sujet un important chapitre de leur remarquable rapport « Equilibre hormonal et gravidité » présenté en 1935 au IX^e Congrès de l'Association des physiologistes de langue française.

Nous n'avons pas entendu faire œuvre originale : nous nous sommes simplement proposés de réunir les documents bibliographiques récents concernant cette question que nous venons de limiter ; nous avons cherché à les classer et à les présenter de telle sorte que puissent s'en dégager aussi clairement que possi-

ble les conceptions souvent divergentes des chercheurs sur l'influence réciproque de l'ovaire et de la préhypophyse. Les travaux analysés sont surtout des travaux de physiologie, les travaux cliniques proprement dits y tiennent peu de place. On s'en étonnera peut-être. C'est cependant de propos délibéré que nous avons procédé ainsi. Certes, les cliniciens ont été les premiers à attirer l'attention du monde scientifique sur ce problème des relations entre l'antéhypophyse et l'ovaire, et ils ont fourni de très importantes contributions à l'étude de ce problème. Mais à l'heure actuelle il nous semble que les méthodes de la médecine expérimentale doivent encore, en raison des nombreuses difficultés et obscurités de la question, préparer les voies où la clinique pourra trouver des bases assurées pour le diagnostic et la thérapeutique des syndromes hypophyso-ovariens.

Le plan suivi dans l'exposé de notre travail est le suivant. Nous rappelons, dans un premier chapitre, les généralités anatomiques et histologiques concernant la structure de la préhypophyse, les fonctions que les médecins et physiologistes ont attribué à cette glande, en insistant plus particulièrement sur les fonctions en relation avec l'appareil génital. Nous étudions aussi rapidement les produits de sécrétion interne de la préhypophyse. Nous rappelons également très brièvement les notions générales concernant la structure et le fonctionnement de l'ovaire ainsi que les données les plus récentes sur les produits de sa sécrétion interne. Dans le deuxième chapitre de ce travail, nous avons réuni un certain nombre de documents se rapportant à l'influence exercée par la préhypophyse sur l'ovaire. Dans le troisième chapitre, nous examinons les travaux relatifs à l'action de la glande sexuelle femelle sur l'antéhypophyse. Dans un court résumé nous faisons un examen critique de ces

différents travaux. La tendance actuelle de l'endocrinologie est, on le sait, de considérer l'antéhypophyse comme un moteur endocrinien, et particulièrement comme le moteur de l'ovaire, ce dernier organe étant considéré comme freinateur de l'hypophyse. Nous avons examiné plus particulièrement dans quelle mesure cette conception est justifiée.

Les documents bibliographiques originaux utilisés sont pour la plupart postérieurs à l'année 1930 ; nous nous sommes efforcés, en effet, de rechercher les travaux les plus récents. Nous ne citerons comme travaux antérieurs à cette date que ceux présentant un intérêt historique ou ceux qui sont maintenant devenus classiques et qui ne peuvent être négligés dans l'exposé des questions intéressant l'ovaire et l'hypophyse.

CHAPITRE PREMIER

Avant d'aborder le problème des corrélations hypophyso-ovariennes, il nous est apparu nécessaire de rappeler dans ce premier chapitre, aussi brièvement que possible les généralités concernant la structure et le fonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse et de l'ovaire. Nous nous étendrons davantage sur les données relatives à l'antéhypophyse, la morphologie et la physiologie de l'ovaire étant beaucoup mieux connues. Nous avons cru bon également d'étudier succinctement les produits de sécrétion interne de ces glandes.

I

GÉNÉRALITÉS SUR L'ANTÉHYPOPHYSE. — RAPPEL DES NOTIONS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES. — LES FONCTIONS ANTÉHYPOPHYSAIRES. — LES PRODUITS DE SÉCRÉTION INTERNE DE LA PRÉHYPOPHYSE.

Le lobe antérieur ou lobe globulaire de la glande pituitaire provient de l'évolution du fond du diverticule pharyngé de Rathke, alors que le lobe nerveux de l'hypophyse a pour origine une chaîne nerveuse constituée par une physe du cerveau intermédiaire. Nous n'avons pas l'intention de donner une description anatomique détaillée du lobe antérieur, nous renvoyons à ce sujet aux traités d'anatomie classique, à

la revue de JAYLE (1) dans la *Revue française d'Endocrinologie et d'Obstétrique*, à la description de BROUHA et COLLIN, enfin au récent ouvrage de G. TIXIER. Indiquons cependant, que par l'expression lobe antérieur, nous entendons désigner exclusivement la partie glandulaire de la pituitaire, et non point la portion de glande appelée commercialement lobe antérieur, qui comprend en même temps le lobe infundibulo-tubéral et qui est séparé du lobe postérieur par la fente hypophysaire.

Histologiquement, le lobe antérieur est formé « tantôt de cellules formant de petits amas ou des travées séparées les unes des autres par le stroma conjonctif et les vaisseaux de la glande; tantôt et plus rarement, l'ordination prend une forme acineuse et rappelle davantage la structure glandulaire » (ROUSSY et GOURNAY). On observe dans ces travées ou dans ces amas cellulaires deux types de cellules glandulaires : les cellules chromophiles dans lesquelles on distingue des éléments basophiles et des éléments éosinophiles, et des cellules chromophobes, encore appelées cellules principales. Les deux types de cellules (chromophobes et chromophiles) se rencontrent en nombre sensiblement égal dans une hypophyse normale. On distingue parmi les cellules chromophiles deux types d'éléments distincts : les cellules éosinophiles et les cellules basophiles appelées encore cyanophiles. Les cellules éosinophiles constituent, d'après KRAUS, PHILLIPPS, les éléments glandulaires de la préhypophyse. Pour FELS et ZONDECK, au contraire, les hormones antéhypophysaires seraient élaborées

(1) On trouvera dans cette mise au point en dehors des renseignements importants concernant l'anatomie comparée de l'hypophyse, un aperçu historique très intéressant sur l'ovulation au cours des siècles, des idées médicales au sujet de la théorie des sécrétions internes en général et de la sécrétion hypophysaire en particulier.

par les éléments basophiles. Il convient d'ailleurs de faire remarquer que, pour un certain nombre d'auteurs, et en particulier pour COLLIN, les différents éléments ne constitueraient pas des espèces cellulaires distinctes, mais représenteraient les phases successives du développement des cellules glandulaires.

L'observation clinique et l'expérimentation physiologique ont peu à peu précisé le rôle important joué par le lobe antérieur de la glande pituitaire. Tout d'abord l'action sur la croissance somatique fut mise en évidence d'une part par les travaux anatomo-cliniques de Pierre MARIE qui individualisa le syndrome acromégalique et, d'autre part, par les travaux expérimentaux d'EVANS et de ses collaborateurs et à leur suite de nombreux autres auteurs.

L'influence de l'antéhypophyse sur les gonades a été mise en évidence par différents cliniciens et physiologistes. HEAPE, ASCHNER, CUSHING ont été les premiers en date. Beaucoup plus tard, indépendamment les uns des autres, ZONDEK et ASCHHEIM en Allemagne, EVANS, SMITH et leurs collaborateurs aux Etats-Unis, ont repris ces travaux du point de vue expérimental.

En dehors de ces deux grandes fonctions, l'antéhypophyse exerce une influence indiscutable sur l'ensemble du système endocrinien, influence intéressant plus particulièrement les surrénales, la thyroïde et les parathyroïdes, les glandes mammaires et le pancréas; l'antéhypophyse intervient dans le métabolisme de l'eau, dans celui des hydrates de carbone, dans celui des graisses. (ANSELMINO et HOFFMAN, HOUSSAY et ses collaborateurs.)

En ce qui concerne plus spécialement la question qui nous occupe, le problème s'est posé de savoir si l'action de l'antéhypophyse sur l'ovaire s'exerce par voie nerveuse ou par voie humorale. Il semble bien, à l'heure actuelle, que cette dernière mérite d'être

prise en considération. En effet, l'implantation du lobe antérieur ou l'injection d'extraits antéhypophysaires agissent aussi bien sur l'ovaire *in situ*, que sur l'ovaire transplanté, c'est-à-dire séparé de ses connexions nerveuses. Les hormones antéhypophysaires ou tout au moins certaines d'entre elles ont été retrouvées dans la circulation générale, et surtout dans les urines, plus spécialement à certaines étapes de la vie génitale (début de grossesse, ménopause, etc.)

Si, à l'heure actuelle, il n'est guère niable que les divers effets que nous avons rappelé plus haut sont sous la dépendance de ces hormones antéhypophysaires, la question n'est pas encore tranchée de savoir si à chacun de ces effets correspond un principe distinct sécrété par l'antéhypophyse, ou si ces différentes actions sont le fait d'une seule et même hormone douée d'activités multiples. Ce problème extrêmement important, a été récemment abordé par l'école du professeur FIESSINGER et certains de ses élèves. MORICARD en particulier, croit à l'existence d'un seul principe hormonal, pour lequel il a proposé le nom de « mitosine ». D'après cet auteur, la mitosine serait l'hormone destinée à déclencher les mitoses et cette hormone mitotique serait capable de les déclencher aussi bien sur le soma que sur le germe. Cette opinion s'appuie sur des faits expérimentaux et des considérations théoriques. Expérimentalement, FIESSINGER, MORICARD et LAUR ont pu provoquer par injection d'urine de femme enceinte, l'apparition de mitoses dans le tissu hépatique ayant subi une dégénérescence graisseuse à la suite de l'administration de tétrachlorure de carbone. Les arguments théoriques développés par MORICARD sont les suivants : « On a isolé ces diverses hormones en traitant le lobe antérieur de l'hypophyse par différents solvants, puis en

soumettant à l'ultrafiltration ces solutions amenées à un degré connu d'acidité. Or, on sait que la solubilité d'une substance active dans les divers dissolvants et aux conditions de dilution extrême à la fois dans le solvant et dans les impuretés peut être très variable. Si l'hormone est combinée à une substance d'accompagnement et qui peut être protéique, à plus forte raison la solubilité peut devenir toute différente. Par contre, pour beaucoup d'auteurs, un certain nombre de substances, retirées de l'hypophyse antérieure peuvent être considérées en première approximation, comme des entités physiologiques distinctes. A ce sujet, nous ne croyons pas pouvoir mieux faire que de citer l'opinion du professeur COLLIP, exprimée dans un récent article paru dans le *Journal Médical Français*. « Il est impossible d'affirmer avec un certain degré de certitude le nombre de principes actifs élaborés par le lobe antérieur de l'hypophyse. Même lorsque les effets physiologiques spécifiques sont produits par certains extraits, il faut toujours garder présent à l'esprit que les processus extractifs ont pu altérer l'hormone ou les hormones naturelles qu'ils ont pu produire des « artéfacts » ayant des propriétés hormonales, mais ne possédant pas nécessairement des substances libérées normalement par la glande vivante *in situ*. Le biologiste qui essaie de purifier les principes actifs des glandes endocrines, est dans la nécessité d'utiliser des réactifs variés, et, même lorsque ceux-ci sont des substances plus ou moins inertes, il ne peut pas être sûr que le produit finalement obtenu représente le principe actif tel qu'il existe et fonctionne chez l'animal vivant... Avec les réserves exprimées ci-dessus, on peut conclure à l'heure actuelle que les hormones énumérées ci-dessus sont des entités physiologiques spécifiques : l'hormone somatotrope ou hormone de croissance, l'hormone thyro-

trope, l'hormone adrénalinotrope, le principe sécrétogogue de la glande mammaire, l'hormone de la puberté (gonadotrope). » D'ailleurs, du point de vue expérimental, THOMPSON, SELYE et COLLIP déterminent par administration d'hormone thyroïdienne l'atrophie ovarienne avec présence de cellules de castration dans l'hypophyse chez la rate. Dans le même ordre d'idées, ARON et BENOIT montrent que l'on peut différencier dans certaines conditions l'activation de l'hormone thyroïdienne de celle des hormones gonadotropes. Ces deux séries de faits semblent donc montrer qu'on peut dissocier par exemple l'activité thyroïdienne de l'activité gonadotrope.

Quoi qu'il en soit, nous n'avons pas l'intention d'essayer de trancher entre ces diverses opinions. Tout au plus pouvons-nous remarquer qu'aucun argument n'est, au point de vue expérimental et théorique, à l'abri de toute critique. En effet, les objections de MORICARD concernant les différences de solubilité des différents produits antéhypophysaires ont une valeur théorique certaine. Cependant, on peut faire remarquer que les expériences de régénération du tissu hépatique usé ne sont pas forcément le fait d'une hormone antéhypophysaire, car on n'a pas encore pu prouver d'une façon certaine l'origine hypophysaire des substances gonadotropes urinaires. Pour de nombreux auteurs, en effet, les hormones gonadotropes éliminées par l'urine au début de la grossesse seraient élaborées par le placenta. Il peut s'agir, d'autre part, d'une action purement pharmacodynamique, sans rapport avec l'activité physiologique véritable de la préhypophyse, suivant la conception de COLLIP que nous avons signalée plus haut.

Enfin, il convient de noter que, pour la plupart des auteurs, l'hypophyse n'est pas sexuée. Indiscutablement, les produits de sa sécrétion agissent, en effet,

indistinctement chez le mâle et chez la femelle. Cependant, un certain nombre de travaux paraissent mettre en évidence une structure et des propriétés différentes suivant le sexe de l'animal (NELSON). D'après PFEIFFER, CLARCK et RASMUSSEN, LIPSCHUTZ, également l'hypophyse présenterait une certaine sexualité.

II

GÉNÉRALITÉS SUR L'OVAIRE. — LES FONCTIONS OVARIENNES LES PRODUITS DE LA SÉCRÉTION INTERNE DE L'OVAIRE

L'anatomie et l'histologie de la glande sexuelle femelle sont trop connues pour que nous croyons utile d'en faire un rappel. On pourra se reporter à ce sujet à la revue très détaillée de Max ARON dans la *Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique* (1934). Nous nous contenterons d'envisager brièvement le fonctionnement de l'ovaire et ses produits de sécrétion interne. On peut distinguer dans les fonctions ovariennes deux séries d'activités: d'une part, les fonctions qui intéressent la vie somatique (il paraît bien établi, en effet, que l'ovaire sécrète des substances agissant sur la circulation, le métabolisme (WAGNER, ANSELMINO et HOFFMAN), d'autre part, les fonctions proprement génitales. Au point de vue des fonctions purement génitales l'ovaire possède également une double activité: 1° il forme la cellule reproductrice femelle (fonction génitale); 2° il élabore concurremment des principes hormonaux dont l'activité semble être limitée à la sphère génitale (fonction sécrétoire). La formation de l'ovule est dévolue à des formations spéciales de l'ovaire; les follicules de GRAAF, la nidation de l'œuf est sous la dépendance d'une organe transitoire, le corps jaune qui se déve-

loppe sur la cicatrice du follicule, après éclatement de celui-ci et libération de l'ovule.

Le cycle génital des vertébrés supérieurs comporte deux phases successives. La première est la phase folliculaire; elle comporte la maturation du follicule, son éclatement et la ponte ovulaire. La seconde est la phase lutéinique : à la place du follicule rompu se développe une nouvelle formation, le corps jaune, qui va évoluer de façon différente suivant que l'ovule libéré aura été fécondé ou non. En cas de fécondation le corps jaune s'organise en corps jaune gestatif; en cas de non fécondation, cette formation dégénère après quelques jours d'activité: c'est le corps jaune périodique. Indiquons aussi sans nous y arrêter que, chez les mammifères, on peut observer deux types de cycle: cycle oestral chez la plupart des espèces, cycle menstruel chez les primates, ce dernier étant caractérisé par un phénomène particulier, la menstruation.

Au début de l'endocrinologie le corps jaune a été considéré comme l'élément sécrétoire de l'ovaire (théorie de BOUIN et ANCEL). De nombreux faits expérimentaux ont fait progressivement abandonner cette théorie et, à l'heure actuelle, il est admis que la sécrétion interne de l'ovaire s'effectue aussi bien pendant la période folliculaire que pendant la phase lutéinique et par des éléments anatomiques autres que le corps jaune.

De même on a admis le plus généralement, une théorie uniciste de la sécrétion ovarienne. Les travaux des histophysiologistes français CHAMPY, COURRIER, etc. et ceux de l'école américaine d'ALLEN et de ses collaborateurs, ont démontré d'une façon péremptoire l'existence d'au moins deux principes hormonaux, l'hormone folliculaire douée d'activité œstrigène et l'hormone lutéinique. On a identifié à l'hormone folliculaire une substance cristallisée dérivée du phé-

nantrène, la folliculine qu'on a pu retirer des urines des femelles gravides, des étalons, etc. Tout récemment MAC CORQUEDALE, THAYER et DOISY ont retiré de l'ovaire un dérivé de la folliculine, la dihydrofolliculine qu'ils pensent être la véritable hormone folliculaire. En ce qui concerne les hormones lutéiniques, il est classique d'admettre l'existence de trois substances différentes : la relaxine et l'hormone mucufiante qui semblent d'importance secondaire, et enfin l'hormone de nidation de l'œuf « hormone des mères de famille » suivant l'expression de COURRIER, qui a été obtenue à l'état cristallisé par BUTENANDT en Allemagne et en France par PENAU et SIMONNET et qui a reçu le nom de progestérone.

Les hormones ovariennes exercent des effets assez complexes sur tout le tractus génital, sur les caractères sexuels secondaires, effets qui sont maintenant assez bien connus et sur lesquels il n'y a pas lieu d'insister ici. De plus, des travaux de date assez récente ont mis en évidence leur influence sur l'ensemble du système endocrinien et en particulier sur le fonctionnement antéhypophysaire. Nous examinerons ce point particulier dans le troisième chapitre de notre travail en même temps que nous envisagerons par quel mécanisme la sécrétion ovarienne est capable d'influencer celle de la préhypophyse.

On n'est pas fixé avec certitude à l'heure actuelle sur les éléments qui sont chargés d'élaborer les produits de sécrétion interne de l'ovaire. Divers auteurs pensent attribuer ce rôle aux cellules germinatives exclusivement. Au contraire, LIPSCHUTZ, MARLOW se basent sur le fait que la castration par les rayons X qui entraîne la disparition des cellules germinatives sans toucher aux caractères sexuels secondaires dépendants de la sécrétion ovarienne, attribuent le rôle sécrétoire au tissu interstitiel de l'ovaire revenant ainsi à la théorie originale de BOUIN et ANCEL.

CHAPITRE DEUXIEME

INFLUENCE DE L'ANTEHYPOPHYSE SUR L'OVAIRE

D'une façon générale, l'influence de l'hypophyse sur les gonades a été mise en évidence d'une part, au point de vue clinique par BABINSKI et FROELICH qui décrivent le syndrome adiposo-génital et du point de vue expérimental par les recherches dues plus particulièrement à CUSHING et ses collaborateurs et à ASHNER, CAMUS et ROUSSY, HOUSSAY et ses collaborateurs. Mais les recherches expérimentales précitées mettaient seulement en évidence l'atrophie de l'appareil reproducteur après hypophysectomie.

En 1926-1927, ZONDEK et ASCHHEIM en Allemagne, SMITH, SMITH et ENGLE aux Etats-Unis montrent, indépendamment les uns des autres, par la méthode des implants hypophysaires, la possibilité soit d'assurer à nouveau le fonctionnement des gonades aboli par l'hypophysectomie, soit de provoquer la maturation sexuelle précoce chez les animaux impubères. La démonstration du rôle de l'hypophyse dans le maintien et le contrôle de l'activité des glandes génitales mâles ou femelles, était alors complétée d'une façon irréfutable.

Dans les lignes qui vont suivre, après avoir mis en évidence la généralité de l'action de l'antéhypophyse sur l'ovaire de toutes les espèces d'animaux étudiés,

nous envisagerons successivement l'effet de l'hypophysectomie, celle des implants et des extraits sur la glande sexuelle femelle, puis la nature des principes hormonaux antéhypophysaires, enfin très brièvement quelques données concernant les questions cliniques.

Il convient de faire remarquer que les recherches expérimentales consacrées à l'influence exercée par la préhypophyse sur l'ovaire ont été menées suivant deux méthodes différentes. Les unes font état d'expériences purement physiologiques menées par les méthodes d'implantation ou de greffe, de parabiose, l'ablation de la glande; les résultats qu'elles fournissent sont indiscutables. Il n'en est pas de même avec les très nombreux travaux qui ont été effectués avec des produits d'extraction du lobe antérieur de l'hypophyse ou à l'aide de produits d'origine urinaire. Les résultats donnés par ces recherches ont été le plus souvent d'un très grand intérêt, mais leur interprétation doit toujours être faite avec prudence en raison de l'origine des produits employés et cette méthode, pour intéressante qu'elle soit, ne présente pas la valeur cruciale des techniques purement physiologiques.

Observons tout d'abord que l'influence de la sécrétion antéhypophysaire sur le fonctionnement de l'ovaire est commune à la plupart des vertébrés étudiés. Mise en évidence par ZONDEK, ASCHHEIM, SMITH chez les rongeurs, elle a été étendue par la suite à un très grand nombre d'espèces animales : les batraciens, le crapaud commun (ADAMS, HOUSSAY et son école, KELH), ou la grenouille, *Rana temporaria* (ROSTAND), le crapaud africain, *Xenopus laevis*, (BELLERTY), l'axolotl (BURN et BUYSSE), les reptiles, les poissons (HOUSSAY).

Chez les oiseaux, l'implantation d'hypophyse est, d'après DOMM, sans action sur l'ovaire. Par contre, GUTOWSKA note une augmentation du nombre des

ovocytes chez la poule par administration per-orale de poudre d'hypophyse.

L'action de la préhypophyse se retrouve avec beaucoup de netteté chez toutes les espèces de mammifères étudiés. Les résultats particulièrement nets ont été obtenus chez les espèces présentant une seule période d'activité sexuelle dans l'année (Cheiroptères, furet, castor, etc.).

Dans l'ordre des primates, ENGLE, HARTMAN, FIROR et GEILING, KOCH, mettent en évidence l'action de l'antéhypophyse sur l'ovaire chez diverses espèces de singes HISAW détermine chez le *Macacus Rhesus* la maturation et la lutéinisation des follicules par administration d'extraits antéhypophysaires.

INFLUENCE DE L'HYPOPHYSECTOMIE. — RICHTER (1930) montre chez le rat l'atrophie des organes génitaux. L'abolition de l'œstrus. GROSSER et WEHERFRITZ constatent chez le rat hypophysectomisé avant la puberté, l'atrophie des ovaires avec cependant, un aspect histologique normal, avec follicules et corps jaune à tous les stades. Les frottis vaginaux révèlent des cycles irréguliers et des œstrus incomplets avec diœstrus prolongé. Cette constatation est en accord avec celle d'autres auteurs; elle leur permet de conclure que les cycles génitaux sont sous la dépendance de l'ovaire; cet organe serait capable à lui seul de rétablir les cycles et l'hypophyse ne ferait que régulariser les cycles déjà établis.

Chez le lapin, d'après WHITE, l'ablation de l'hypophyse par voie transbuccale détermine une perte de l'appétit sexuel et l'atrophie de l'ovaire.

D'après SMITH, il suffit de 10 % de glande pour maintenir les phénomènes à peu près normaux.

Chez l'*Xolotl*, l'extirpation de l'antéhypophyse détermine une atrophie de l'ovaire (DUBOVIK). Chez les reptiles, l'hypophysectomie entraîne l'arrêt de l'ovu-

lation, celui du développement de l'appareil génital, la régression des caractères sexuels secondaires (WORONZOVA et BLACHER). L'hypophysectomie entraîne l'arrêt du développement des ovaires chez les batraciens sud-africains (HOGBEN, LANCELOT, ENGLE et SLOME).

ACTION DES IMPLANTS HYPOPHYSAIRES. — Après les premières expériences de ZONDEK et ASCHHEIM et celle d'EVANS qui sont à peu près contemporaines, MARTIN THALES provoque chez la souris une puberté précoce par implantation d'hypophyse (1929). D'après LIPSCHUTZ l'implantation d'hypophyse de rate ou de cobaye femelle adulte à des rates infantiles provoque l'œstrus sans maturation folliculaire ou lutéinisation. L'œstrus réapparaît chez les souris ou les rates séniles après implantation d'hypophyse. RIDDLE a étudié sur le pigeon l'action des implants hypophysaires qu'il croit moins actifs d'ailleurs, que l'injection d'extraits. L'érotisation du crapaud, l'ovulation chez le crapaud et la grenouille par implantation d'hypophyse ont été obtenues à plusieurs reprises par HOUSSAY et ses collaborateurs et par ADAMS.

ACTION DES INJECTIONS D'EXTRAITS. - - BELLERTY, BURNS, BUYSSE et BURNS, HOGBEN, ROSTAND, KELLS, SPAUL, mettent en évidence l'action des extraits antéhypophysaires sur la mise en activité de l'ovaire des batraciens en dehors de l'époque du frai. GUYENOT et ses collaborateurs ont étudié ces produits plus spécialement chez le cobaye. Chez les rongeurs, de nombreux travaux ont été effectués. Chez les mammifères, nous nous bornerons à citer ceux de FIESSINGER et MORICARD chez la souris impubère, ceux de LÉPINE sur la fécondité du rat, ceux de BRINDEAU et de HINGLAIS, de LIPSCHUTZ, de COURRIER et GROSS, HISAW, FEVOLD et LÉONARD étudient l'action de ces extraits sur le singe, ceux de ZONDEK chez les chauves-souris.

Indiquons dès à présent, bien que nous aurons l'occasion d'y revenir par la suite, que l'origine et le mode de préparation des extraits utilisés étaient très divers. On a en particulier employé des substances extraites soit des urines de début de grossesse, soit des urines de castrats ou de ménopausiques, soit des extraits de sang de juments gravides (COLLE et HART), soit enfin des extraits préparés à partir des glandes de diverses espèces animales (bœuf, mouton, cheval, porc, etc.). En ce qui concerne ces divers extraits, deux types de préparations ont pu être obtenues : extraits acides et extraits alcalins, dont les effets physiologiques se montrent assez nettement différents ainsi que nous le verrons par la suite.

Notons également les différences qualitatives et quantitatives des extraits antéhypophysaires suivant l'espèce animale utilisée et l'âge des animaux. (BROUHA et COLLIN, LIPSCHUTZ, KALLAS et PAEZ, LOEB). Ces différents travaux permettent de conclure tout au moins provisoirement, que suivant l'expression de BROUHA et COLLIN « le lobe antérieur est le moteur de l'ovaire ».

Mais on a cherché à analyser de façon précise l'action de l'antéhypophyse sur l'ovaire et on a été amené à distinguer dans la sécrétion gonadotrope de l'hypophyse antérieure plusieurs principes auxquels on a attribué des propriétés assez nettement différentes que nous allons envisager maintenant.

NOMBRE ET NATURE DES HORMONES ANTÉHYPOPHYSAIRES GONADOSTIMULANTES.

Chez les animaux supérieurs, les effets globaux obtenus sur l'ovaire soit par implantation d'antéhypophyse, soit par injection d'extraits gonadotropes d'origines diverses, sont rapportés par la majorité des chercheurs à deux principes différents, suivant la con-

ception primitive de ZONDEK : substance A favorisant la maturation folliculaire, substance B favorisant la lutéinisation du follicule. D'autre part, divers auteurs ont été amenés à supposer l'existence dans les substances gonadotropes en dehors de ces deux facteurs de différents principes hormonaux, hormone d'ovulation, principe synergique et enfin principe antagoniste.

ZONDEK et ASCHHEIM, dans une série de très importantes recherches avaient isolé des urines de début de grossesse deux principes à action différente sur l'ovaire, auxquels ils donnent le nom de Prolan A et de Prolan B, le premier déclenchait la maturation du follicule de Graaf, le second déterminant la lutéinisation du follicule parvenu à maturité. Cette théorie a été exposée à plusieurs reprises par ZONDEK et en particulier, dans son livre.

Ces données ont été étendues et confirmées par de nombreux auteurs et en particulier en France par BRINDEAU, M. et H. HINGLAIS (1934), qui ont étudié les urines de certaines femmes ne contenant que du principe A (urines de femmes castrées ou ménopausiques) ainsi que celles d'autres malades contenant exclusivement le principe B (urines de femmes porteuses de môle hydatiforme). Les effets physiologiques observés par les auteurs sont les suivants :

1° Les solutions de prolان A provoquent la puberté précoce chez la souris femelle impubère; l'examen des ovaires montre la présence de grands follicules transparents, mais jamais de corps jaunes, quelle que soit la dose injectée. Le prolان A ne présente aucune activité décelable macroscopiquement sur les souris mâles impubères.

2° Les solutions de prolان B n'ont aucune action apparente chez la femelle impubère. Quelle que soit la dose injectée, elle ne provoque pas une puberté pré-

cocœ et l'ovaire ne subit aucune modification. Au contraire, chez la lapine pubère le prolan B détermine régulièrement l'hémorragie folliculaire et la lutéinisation. L'activité du prolan B peut se mettre en évidence chez la souris mâle impubère où il détermine le développement du tissu interstitiel du testicule et surtout une hypertrophie considérable des vésicules séminales.

Le cycle œstral normal paraît, en effet, requérir l'action successive des deux principes A et B. FEVOLD, HISAW et HERTZ ont montré, que chez l'animal pubère, l'administration pendant trois jours consécutifs d'une dose de gonado-stimuline B, provoque, dans la plupart des cas, une ovulation normale et la formation de corps jaunes vrais, c'est-à-dire une réaction ovarienne voisine de la normale. Or l'administration de gonado-stimuline A seule ne permet pas d'obtenir la déhiscence du follicule, et en utilisant la gonado-stimuline B seule, on n'obtient que des corps jaunes atrétiques avec ovocytes inclus sans véritable maturation folliculaire. La réaction normale semble donc nécessiter l'action successive des deux gonado-stimulines.

Des résultats absolument comparables ont été publiés par WALLEN-LAWRENCE (1934) qui réussit d'ailleurs à préparer deux principes actifs à partir de l'hypophyse de mouton.

En résumé l'hypophyse antérieure sécréterait :

1° Une hormone de maturation folliculaire, prolan A de Zondek-Aschheim.

2° Une hormone de lutéinisation, prolan B de Zondek-Aschheim, transformant en corps jaune le follicule de Graaf. D'après certains auteurs cette action lutéinisante du prolan B ne pourrait se produire que sur un follicule sensibilisé par une hormone spéciale, hormone de sensibilisation folliculaire ou de prélutéinisation, sans effet propre apparent sur le follicule,

mais indispensable pour que l'action du prolan B puisse se manifester. Ces deux principes A et B ont reçu des appellations très diverses. Tout d'abord, la terminologie d'ASCHHEIM et ZONDEK (Prolan A et prolan B) a été adoptée. Mais les produits d'origine urinaire ont montré une action très différente de celle des implants hypophysaires ou de celle des deux extraits préparés à partir de la préhypophyse.

Si comme nous l'avons rappelé dans le chapitre précédent, l'existence de deux principes distincts n'est pas admise par MORICARD, la plupart des expérimentateurs s'accordent pour admettre la dualité des hormones préhypophysaires gonadotropes (KLEIN et ARON, WIESNER et CREW, DINGEMANSE et DE JOUGH, GUYENOT et ses collaborateurs, DAVY, MOSKOWSKA).

Le principe agissant sur la maturation des follicules présent exclusivement dans les extraits acides ou neutres de la glande, alors que les extraits alcalins convenablement purifiés contiendraient uniquement le principe B (SMITH, COLLIP).

D'autre part, ces principes A et B seraient très irrégulièrement répartis suivant les espèces animales. Les hypophyses de bovidés sont particulièrement riches en substance B, de même que les extraits d'urine de grossesse.

Il convient enfin de noter que les extraits glandulaires ont une action nettement différente des extraits d'origine urinaire. Alors que les extraits glandulaires agissent à la fois sur l'épithélium germinatif et sur le tissu interstitiel des deux sexes, les extraits urinaires (d'origine vraisemblablement placentaire) agissent sur le tissu lutéinique de l'ovaire et sur le tissu interstitiel de l'ovaire et du testicule (COLLIP, SELYE et THOMSON). Les différences entre ces produits d'origine différente ont été également observées par d'autres auteurs (REISS, SELYE et BALINT, JOHNSON, KAZUS-

HIGE). D'après ENGLE, alors que les extraits antéhypophysaires de lobe antérieur d'hypophyse stimulent la maturation folliculaire et le rut chez le singe avec lutéinisation très faible, le prolane urinaire semble, au contraire, déterminer la formation de corps jaune atrophique.

Divers auteurs ont, de plus, envisagé en dehors des principes gonadostimulants A et B et du principe synergique ou principe de sensibilisation, l'existence d'une hormone spéciale d'ovulation et un principe inhibant l'œstrus. Nous allons examiner les principaux travaux se rapportant à ces diverses substances.

PRINCIPE SYNERGIQUE. — Divers auteurs (COLLIP, SELYE, THOMSON et WILLIAMSON ; EVANS, PENCHAZ et SIMPSON ; EVANS, SIMPSON et AURLIN ; HISAW et ses collaborateurs, ENGLE) ont admis l'existence d'un principe qui renforcerait l'action des principes A et B. Mais, d'après SMITH, il ne semble pas nécessaire d'admettre l'existence d'un principe synergique et d'ailleurs son existence n'a pas été mise en évidence sur des animaux hypophysectomisés.

HORMONE D'OVULATION. — Chez la lapine la rupture des follicules et la ponte s'effectuent après le coït (ovulation provoquée). On a pu provoquer chez cet animal l'ovulation en dehors du coït par injection intramusculaire d'extraits antéhypophysaires. (BELLERLY, HILL et PARKES ; ROSAHA, GREENE et HUE ; WOLFE) ou d'urines gravidiques (FRIEDMAN).

L'ovulation a pu être également provoquée pendant la grossesse (JORES). D'après LEONARD, l'ovulation serait déterminée par une substance différente de l'hormone lutéinisante et de celle provoquant la maturation folliculaire. Ces résultats ont été constatés par SRUYDER et WISLOCKI qui ont pu déclencher l'ovulation chez la lapine adulte par injection d'urine de mammifères gravides.

A l'heure actuelle, après les travaux d'ARON et de ses collaborateurs, il ne semble pas justifié de parler d'un principe spécifique d'ovulation qui paraît être déterminé par l'action convergente de quantités convenablement équilibrées des principes lutéinisant et de maturation folliculaire de l'antéhypophyse. SMITH dans une importante étude de cette question arrive aux mêmes conclusions d'après une communication privée des travaux récents d'HISAW.

PRINCIPE INHIBANT L'ŒSTRUS. — D'après LEONARD, les extraits hypophysaires contenant l'hormone de croissance inhibent l'action gonadostimulante des extraits antéhypophysaires. Ce principe antagoniste ne serait pas identique à l'hormone somatotrope et se rapprocherait des hormones gonadotropes par ses caractères chimiques.

Il est de fait que l'administration prolongée d'hormones gonadotropes finit par rendre les animaux insensibles à leur action. Le sérum d'animaux ainsi traités, injecté avec des hormones gonadotropes à des rates infantiles annule leur action. Cette activité antigonadotrope s'observe jusqu'à soixante-dix jours après l'arrêt du traitement. Les principes antagonistes se forment dans le sang même des rats castrés ; on les obtient également chez le lapin. (BACHMAN, COLLIP et SEYLE ; D'AMOUR et GUSTAVSON ; SELYE, BACHMAN et COLLIP). Chez le singe on observe des phénomènes analogues (MEYER et GUSTUS). D'après ces travaux, il semblerait plus juste de supposer l'apparition à la suite de l'administration prolongée d'extraits antéhypophysaires, d'un état réfractaire, que la présence d'une substance inhibant l'œstrus. Ce principe se trouverait, d'après DURUPT, LAGARDE et BREGON, dans certaines urines de femmes hypoovariennes.

Enfin MORICARD a pu montrer l'action des substances gonado-stimulantes sur certains phénomènes cyto-

logiques contemporains de l'ovulation (expulsion du deuxième globe polaire de l'ovule).

En résumé, les travaux que nous venons d'analyser montrent que l'antéhypophyse intervient activement par ses hormones dans le fonctionnement régulier du cycle ovarien, que l'on ait affaire à un cycle œstral ou à un cycle menstruel et cette action paraît être d'ordre exclusivement humoral. En effet, l'antéhypophyse agit aussi bien sur un ovaire transplanté que sur un ovaire in situ pourvu de toutes ses connections nerveuses.

ACTION CHEZ LA FEMME. — L'hypophyse, d'après OSTERREICHER, réglerait le cycle menstruel de la femme. Divers auteurs ont utilisé les extraits antéhypophysaires (FIESSINGER, MORICARD, REIPRICH, WIRZ, GUY LAROCHE, LAROCHE et SIMONNET ; RIVOIRE, JOHNSTONE, WEISNER et MARSHALL). Ils attribuent une certaine importance à l'action des extraits préhypophysaires dans le traitement de l'aménorrhée.

CHAPITE III

INFLUENCE DE L'OVAIRE SUR LE LOBE ANTERIEUR DE L'HYPOPHYSE

Après qu'eût été mise en évidence l'influence importante exercée par la préhypophyse sur le fonctionnement, nombre de médecins et de physiologistes ont cherché si l'ovaire de son côté influençait les fonctions hypophysaires. A ce jour, de très nombreux travaux ont été consacrés à cette question. Nous limiterons notre exposé aux recherches qui ont trait à l'influence de l'ovaire sur les fonctions sexuelles de la préhypophyse, excluant même la question de la lactation. Les recherches effectuées permettent d'envisager deux hypothèses : suivant la première l'ovaire bloque les fonctions antéhypophysaires ; suivant la seconde, il les excite. Nous les examinerons successivement.

ACTION FRÉNATRICE DE L'OVAIRE SUR L'HYPOPHYSE

La première constatation qui ait été faite est la suivante : quand on supprime l'ovaire, le lobe antérieur de l'hypophyse subit très rapidement des modifications structurales profondes, caractérisées entre autres, par l'apparition de cellules de castration. (V. L. DESCLIN, 1934 et SIMONNET 1937). Ces cellules de castration ont été considérées comme des éléments cellulaires d'hypersécrétion et on a admis que la suppression de l'ovaire déterminait une hyperactivité sécrétoire antéhypophysaire. Par voie de conséquence,

il s'ensuit pour beaucoup d'auteurs que la sécrétion ovarienne bloquerait ou freinerait la sécrétion antéhypophysaire. Trois ordres de faits, d'observation ou d'expérimentation semblent étayer cette hypothèse. Ce sont la présence en grande quantité de principes gonadostimulants dans l'urine des castrats, les résultats fournis par les expériences de parabiose, l'activité plus grande des hypophyses de castrats par rapport à celle des animaux normaux, enfin l'action des substances œstrigènes sur les cellules de castration et sur la sécrétion normale antéhypophysaire. Nous allons envisager successivement ces trois ordres de faits.

En premier lieu, les phénomènes œstraux provoqués chez la rate par implantation d'hypophyse sont plus prononcés avec les hypophyses de castrats qu'avec celles d'animaux normaux. (HIGUSCHI et KAZUSHI, WOLFE, LIPSCHUTZ). De même EMMANUEL met en évidence une activité plus grande des hypophyses de rats castrés que celle des rats normaux.

En second lieu, la castration entraîne chez toutes les espèces animales étudiées une élévation de la teneur de l'urine en principes gonadostimulants. Ce fait a été confirmé par les très nombreux auteurs qui se sont occupés de la question. On en a donc conclu à une hypersécrétion de la préhypophyse.

D'autre part, l'administration de folliculine inhibe dans une certaine mesure la production d'hormones antéhypophysaires. SPENCER, D'AMOUR et GUSTAVSON (1931) mettent en évidence sur la chienne, sur la rate, à la suite de l'injection de folliculine, une diminution de la sécrétion gonadostimulante se traduisant par une atrophie ovarienne. Des constatations analogues ont été faites par DOISY, CURTIS et COLLIER (1931) et par HAUPTSTEIN, BIALET-LAPRIDA obtient régulièrement l'atrophie des ovaires par administration prolongée de folliculine chez les rongeurs ; cette action cesse

d'ailleurs, quand on interrompt le traitement par la folliculine. Ces résultats sont confirmés également par CALATRONI. L'atrophie des ovaires sous l'influence de la folliculine est également observée par HALPHEN et D'AMOUR. De leur côté, WADE et DOISY observent chez les femelles injectées pendant un temps assez long à la folliculine une diminution de la fécondité et une mortalité élevée des portées due à une mauvaise lactation.

D'après DEL CASTILLO, l'injection de 10 U. R. de folliculine pendant trente jours arrête l'ovulation probablement par inhibition de la sécrétion gonadotrope de l'antéhypophyse.

HEGEL, DE JONGH et KROOG arrivent à la conclusion que l'hyperthyroïdisme provoqué est dû à la réduction de la sécrétion thyroïdienne de l'hypophyse par action de la folliculine.

Pour LANE, ZONDEK, la folliculine commence par exciter la fonction gonado-stimulante chez l'animal juvénile, puis l'inhibe au point d'arrêter toute activité gonado-stimulante. Pour ce dernier auteur, « l'ovaire a une action régulatrice sur le lobe antérieur ; la folliculine, sécrétion de l'appareil folliculaire sous l'influence du prolan A, a en effet, une action activante et aussi une action freinatrice sur le lobe antérieur... Les recherches ci-dessus montrent que la folliculine peut agir comme activant ou comme inhibiteur du lobe antérieur, c'est-à-dire que l'hormone sécrétée par la glande sexuelle sous l'influence de l'hormone gonadotrope a une action régulatrice sur l'hypophyse. Le moteur de la fonction sexuelle peut donc être réglé par la substance dont il détermine la sécrétion. »

Pour NEUMAN, de même que pour NITZESCU et MUNTEANU également, la sécrétion ovarienne serait chargée de neutraliser la sécrétion antéhypophysaire.

ACTION DE LA FOLLICULINE ET DE LA LUTÉINE
SUR LES CELLULES DE CASTRATION

Le traitement des rates castrées par 640 U. S. de folliculine en 18 jours, restitue à l'hypophyse sa structure normale. Un traitement plus prolongé provoque par contre, la dégénérescence des noyaux (gigantisme). Les hypophyses ainsi traitées sont hypertrophiées ; de même les hypophyses de castration. L'administration de lutéine (7,5 U.R. en 35 jours) agit sur l'hypophyse de castration comme la folliculine (CLAUBERG et BREIPOHL).

HOHLWEG montre que l'administration de lutéine entraîne une hyperplasie considérable de l'hypophyse antérieure. Les cellules principales œsinophiles sont fortement atteintes et ne ressemblent nullement aux cellules de castration. D'autre part, l'ovaire présente, à partir du huitième jour du traitement, un nombre exagéré de corps jaunes de taille considérable ; expliquant la disparition de l'œstrus, CLAUBERG et BREIPOHL confirment de leur côté les constatations de HOHLWEG. Ils constatent de plus, que la lutéine produit une action favorable sur l'hypophyse de castration. Ces phénomènes peuvent être obtenus même s'il y a de non castrats. Enfin, d'après ces auteurs, la folliculine provoque chez la souris, la dégénérescence de l'hypophyse, accompagnée d'arrêt du fonctionnement ovarien et de stérilité ; l'arrêt du traitement folliculaire est suivi d'une hyperactivité hypophysaire.

L'action de la lutéine sur l'hypophyse de castration, telle que l'ont décrite CLAUBERG et BREIPOHL, n'est pas admise par HOHLWEG, qui montre enfin qu'on peut freiner la sécrétion gonadotrope d'une hypo-

physe normale ou juvénile par l'administration de folliculine. De même que CLAUBERG, FELS n'admet pas le freinage de l'hypophyse par l'hormone du corps jaune.

Pour BELTRAMETTI, la folliculine diminue la polyurie dans le diabète insipide, par une action probable sur l'hypophyse. BARNES, REGAN et NELSON, NELSON et OVERHOLSER notent l'action inhibitrice de la folliculine sur l'hormone pancréatotrope de l'hypophyse.

Enfin, ZONDEK, dans un travail récent, montre que l'administration prolongée de dihydro-folliculine chez la rate diminue non seulement la sécrétion de l'hormone de croissance, mais aussi la sécrétion gonadotrope de l'antéhypophyse. Alors que les utérus sont hypertrophiés par l'administration continue de folliculine, on observe des ovaires pâles et petits qui peuvent dégénérer au point de ne plus être reconnaissables. Jamais de corps jaune, quelques follicules à la coupe histologique ; les follicules ne se rompent jamais. Cela est certainement dû, d'après l'auteur, au fait que la folliculine paralyse la production des hormones gonadostimulantes, surtout celle du principe lutéinisant. SPENCER, D'AMOUR et GUSTAVSON font des constatations analogues, mais dans leurs expériences ils observent, par contre, une atrophie de l'utérus.

D'autre part, d'après ZONDEK, l'augmentation d'élimination de prolan A après castration, ne peut être diminuée ni par la folliculine, ni par la lutéine, ni par transplantation ovarienne.

L'ovariotomie provoque chez la rate une hypertrophie antéhypophysaire ; la glande devient plus active au point de vue ovulation chez la lapine. Chez cette dernière, l'ovariotomie est sans action sur l'hypophyse. L'auteur pense que cela est dû à ce que l'ovulation est spontanée chez la rate, provoquée par le coït chez la lapine (WOLF).

Pour BACHMAN, la structure histologique de l'hypophyse d'animaux traités par la folliculine fait ressortir une ressemblance avec le tableau histologique des hypophyses de grossesse, ce qui semble assez normal puisque pendant cette période l'organisme est littéralement inondé de folliculine.

Pour BABINSKI, les hormones antéhypophysaires et ovariennes seraient antagonistes. D'après LOESER les ovaires bloquent la sécrétion d'hormone thyroïdienne par la préhypophyse.

Les expériences de parabiose semblent, de leur côté mettre en évidence le freinage de l'antéhypophyse par l'ovaire. THALES-MARTINS, en particulier, réalise les expériences suivantes. Il met en parabiose des rates normales et des rates castrées. Les rates normales présentent un œstrus prolongé, et les rates castrées sont également en œstrus. D'autre part, chez les animaux impubères en parabiose, si l'on castré l'un d'eux, l'autre présente une maturation sexuelle précoce. Si le castrat en parabiose est de plus hypophysectomisé, on n'observe pas de maturation précoce. Ces faits sont imputables pour MARTINS à un déblocage de la sécrétion hypophysaire normalement freinée par la sécrétion ovarienne antagoniste. MOELLER et CHRISTENSEN arrivent à des conclusions analogues dans leurs expériences de parabiose.

Cliniquement ALTENBERGER et VOIT contrebalancent l'hyperfonctionnement antéhypophysaire par administration prolongée de préparation ovarienne.

Des travaux dont nous venons d'exprimer les principaux résultats, il semble se dégager la conclusion que la sécrétion ovarienne bloque le fonctionnement de l'antéhypophyse, conclusion conforme à la théorie émise en 1931 par CARL MOORE du contrôle réciproque des deux sécrétions.

Par contre, les recherches de certains auteurs per-

mettent de mettre en doute la réalité de l'action freinante de l'ovaire vis-à-vis de la sécrétion endocrine de l'antéhypophyse.

Action excitante de l'ovaire sur l'hypophyse

Chez le cobaye mâle, HOUSSAY, GUSTI et LASCANO-GONZALEZ montrent que l'implantation d'ovaire ou d'hypophyse provoque l'hypertrophie des vésicules séminales, alors que chez les castrats ces implantations ne déterminent aucun phénomène. D'après les auteurs, le mécanisme d'action serait le suivant : l'ovaire implanté stimule l'hypophyse, qui agit alors sur le testicule dont l'exagération de sécrétion provoque l'hypertrophie des vésicules séminales.

KRAUL montre l'activation de l'hypophyse d'animaux traités par différentes substances d'origine placentaire ou ovarienne. WOLFE également, croit à une hypersécrétion de l'antéhypophyse sous l'influence de l'hormone folliculaire.

MARLOW et GROETSEMA, MARLOW ont montré de leur côté, que l'injection d'extraits de tissu interstitiel ovarien capables de provoquer une maturation sexuelle précoce chez la rate impubère, déterminent une activation de la sécrétion antéhypophysaire qu'ils mettent en évidence de la manière suivante. Les hypophyses des rats chez lesquels on a provoqué la maturation précoce sont implantées chez des rates impubères qui présentent alors une maturation précoce : les hypophyses des animaux impubères de contrôle sont, par contre, sans action chez les rates immatures.

D'autre part, BRUNELLI, dans une série récente de travaux a publié les faits suivants : il est possible de déterminer chez la lapine impubère une lutéinisation

massive des ovaires analogue à celle obtenue dans le diagnostic biologique de la grossesse par la technique de FRIEDMAN, à la suite de l'injection intraveineuse d'extraits ovariens. Il semblerait donc se produire une hypersécrétion d'hormone gonadotrope sous l'influence des produits ovariens.

FRIEDMAN et NICE montrent qu'on peut augmenter la fréquence du cycle œstral en greffant à des rates normales à cycle œstral bien déterminé à l'avance un ovaire surnuméraire.

EMERY montre qu'on ne peut empêcher l'hypertrophie compensatrice de l'ovaire restant chez un animal castré unilatéralement, par injection de folliculine.

Pour KRAUL, l'ovaire exerce une action excréto-sécrétoire sur l'antéhypophyse et il ne faut nullement le considérer comme un organe subordonné.

Mécanisme d'action de l'influence de l'ovaire sur l'antéhypophyse

Nous examinerons enfin, si dans les relations entre l'ovaire et l'hypophyse on doit faire entrer en ligne de compte le système nerveux. Cette question a fait l'objet d'une importante série de travaux dus à HOHLWEG et à ses collaborateurs.

HOHLWEG et JUNEMANN implantent des hypophyses dans les reins de rats mâles ou femelles qui sont ensuite castrés. Après quatre semaines, délai suffisant à l'apparition des cellules de castration dans le lobe antérieur, les animaux sont sacrifiés et leur propre hypophyse ainsi que les implants hypophysaires sont examinés histologiquement. Les antéhypophyses propres des animaux d'expérience ont toujours présenté les images typiques de castration. En ce qui concerne

les implants, qui ont nécessité un nombre important d'essais expérimentaux, car une partie seulement a été retrouvée en bon état, on a pu trouver trois ou quatre implants passables ou bons sur 10 animaux qui n'ont jamais présenté les images de castration. On démontre ainsi que les influences nerveuses jouent un grand rôle dans la formation de l'hypophyse de castration.

Dans d'autres séries d'expériences, HOHLWEG implante des hypophyses de castration à des rats, soit normaux, soit castrés mâles ou femelles. Ces hypophyses transplantées, prélevées et examinées trois semaines après, non seulement chez les animaux normaux, mais encore chez les castrés, ne présentent plus aucun aspect morphologique de castration quand on prive l'hypophyse de ses connections normales.

La conséquence de ces expériences, c'est que les relations entre les glandes germinatives et l'hypophyse s'établissent par l'intermédiaire d'un centre nerveux hypophthétique. Selon HOHLWEG et JUNKMANN, celui-ci serait un centre parasympathique qui, réglé par la sécrétion interne ovarienne, présiderait à la production et à l'excrétion de l'hormone préhypophysaire gonadotrope.

RESUME ET CONCLUSIONS

Après avoir rappelé succinctement dans la première partie de ce travail les données essentielles concernant la structure et le fonctionnement de l'antéhypophyse et de l'ovaire, nous avons passé en revue dans les deux chapitres suivants un certain nombre de travaux expérimentaux ou cliniques qui mettent en évidence l'action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la glande génitale femelle et l'influence de celle-ci sur l'antéhypophyse. Nous allons nous efforcer de présenter brièvement les conclusions qui peuvent être tirées de l'analyse des travaux modernes concernant ces deux aspects du problème que nous avons étudié.

1. — En ce qui concerne la question de l'influence de l'antéhypophyse sur l'ovaire, il semble à l'heure actuelle ne pas exister de divergences d'opinions entre les différents auteurs : l'antéhypophyse exerce une action excitante sur le fonctionnement ovarien. Cette action semble porter sur tous les éléments ovariens, aussi bien sur les cellules germinales proprement dites, que sur les éléments du tissu interstitiel ovarien. De plus, cette action s'exerce indiscutablement par voie humorale sans aucune intervention, semble-t-il, d'un quelconque relais nerveux ; les expériences portant sur l'influence de l'antéhypophyse sur les ovaires transplantés nous paraissent définitives à cet égard. On a donc été amené à rechercher le principe spéci-

fique antéhypophysaire agissant sur le fonctionnement des gonades. La plupart des auteurs admettent la sécrétion par la préhypophyse de deux principes distincts : le principe A activant la maturation des follicules, le principe B favorisant la lutéinisation du follicule rompu ; il ne semble pas qu'il faille admettre l'existence des autres principes gonadotropes (principe synergique et hormone d'ovulation). A l'encontre de cette conception, MORICARD admet seulement l'existence d'un principe gonadostimulant unique, agissant aussi bien sur les cellules germinatives, substance gametokinétique suivant l'expression de SMITH, que celui agissant sur la lutéinisation. Pour cette hormone unique, qui pour l'auteur serait responsable des effets de l'antéhypophyse non seulement sur les cellules de la lignée germinale, mais encore sur celles de la lignée somatique, MORICARD a proposé le nom de « mitosine », indiquant par là la propriété essentielle de cette substance qui serait de déclencher les mitoses aussi bien sur le soma que sur le germe. Quelque séduisante que soit cette conception uniciste de la sécrétion antéhypophysaire, il ne nous apparaît pas que des données expérimentales absolument décisives aient été apportées pour qu'on puisse l'adopter sans aucune réticence.

II. — En ce qui concerne l'action de l'ovaire sur l'hypophyse, les données expérimentales actuellement connues sont moins faciles à interpréter. Un certain nombre de faits expérimentaux tendent à montrer que l'ovaire exerce une action freinatrice sur la sécrétion antéhypophysaire et c'est à cette opinion que se rallie à l'heure actuelle la majorité des auteurs. Cependant, l'examen objectif des faits ne nous paraît pas autoriser une opinion aussi ferme. En effet, les résultats allégués nous paraissent sujets à caution. En pre-

mier lieu, les expériences de blocage de la fonction hypophysaire par la folliculine sont contrebalancées par les expériences de greffe d'ovaires surnuméraires qui provoquent une hyperactivité hypophysaire. En second lieu, jusqu'à quel point est-il rigoureux d'identifier la folliculine à l'hormone folliculaire ovarienne? On sait, en particulier, que la folliculine est incapable de provoquer le rut psychique et, d'autre part, que des extraits ovariens dépourvus d'hormone folliculaire sont capables d'empêcher l'apparition de cellules de castration dans l'hypophyse (BRUNELLI). D'autre part, il n'est peut-être pas permis de parler d'une action de blocage de la sécrétion hypophysaire par la folliculine. En effet, la production d'hormones antéhypophysaires n'est pas entravée par la folliculine : c'est seulement l'excrétion des hormones antéhypophysaires qui est empêchée par l'administration prolongée de folliculine ainsi que l'a montré, en particulier, ZONDEK, dans ses récents travaux. Enfin, ces expériences, en raison de l'importance des doses injectées, sont-elles peut-être plus pharmacodynamiques que physiologiques. Seules les expériences de parabiose et plus particulièrement celles de THALES-MARTINS parlent en faveur de l'action freinatrice de l'ovaire sur l'antéhypophyse.

III. — Les faits expérimentaux ne nous paraissent donc pas démontrer irréfutablement la réalité de cette action freinatrice de l'ovaire sur l'hypophyse. Peut-on concevoir, par contre, une action excitante de l'ovaire sur l'hypophyse antérieure ? Cette hypothèse est tout naturellement suggérée par les résultats de divers chercheurs et particulièrement de ceux de MARLOW et de BRUNELLI, bien que ce dernier auteur n'envisage pas une action de cet ordre. Les expériences

ces de transplantation hypophysaire de MARLOW que nous avons rappelées dans le chapitre précédent de notre travail, sont des faits qui pour nous étayent très solidement une telle hypothèse. De même, la lutéinisation des ovaires de lapine impubère obtenue par BRUNELLI à l'aide d'extraits ovariens, nous paraît devoir être rapportée à une excitation de l'activité sécrétoire de l'antéhypophyse par les produits de sécrétion interne de l'ovaire. Il est bien évident que de tels résultats sont encore trop peu nombreux pour pouvoir affirmer la réalité d'une telle action qui permettrait de donner corps à l'hypothèse que nous avons formulée plus haut.

IV. — Par contre, il est un fait qui semble bien établi à l'heure actuelle. A l'inverse de l'antéhypophyse qui exerce une action par voie exclusivement hormonale, les hormones ovariennes semblent agir sur la préhypophyse par l'intermédiaire d'un relais nerveux. Les expériences de HOHLWEG rappelées dans le chapitre précédent, nous paraissent cruciales à cet égard. Il semble donc bien d'après les travaux de HOHLWEG et de ses collaborateurs que la sécrétion interne de l'ovaire qui est elle-même contrôlée par la sécrétion antéhypophysaire, agit par voie directe ou indirecte sur un centre sexuel nerveux ; celui-ci réglerait la sécrétion du lobe antérieur.

V. — En résumé, il est, semble-t-il, solidement établi à l'heure actuelle que la sécrétion antéhypophysaire exerce une action excitante sur le fonctionnement ovarien et que cette action est d'ordre exclusivement humoral. La sécrétion préhypophysaire est de son côté influencée par l'intermédiaire d'un centre nerveux encore mal connu, par les hormones ovarien-

nes. Des recherches nouvelles paraissent nécessaires pour établir d'une façon irréfutable la nature de l'action de la sécrétion ovarienne sur la préhypophyse.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS. — Induction of ovulation in frogs and toads.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1931, t. 28, p. 677.
- ALTENBURGER et VOIT. — Endokrine Störungen und Hochdruck bei Jugendlichen. *Endokrinologie* 1935, t. 16, p. 38.
- ANSELMINO et HOFFMANN. — *Endokrinologie*, 1936.
- ARON Max. — Histologie et histophysiologie de l'ovaire.
Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique, 1934, p. 295.
- Action comparée de la préhypophyse sur l'ovaire chez le cobaye et le lapin. *C. R. Soc. Biol.* 1931, t. 108, p. 1.213.
 - Existe-t-il une hormone préhypophysaire de maturation folliculaire et une hormone préhypophysaire de lutéinisation ? *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 108, p. 1.218.
 - Méthode biologique de diagnostic des états d'hyperactivité et d'hypoactivité de la préhypophyse chez l'homme. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1931, t. 105, p. 585.
 - Injection de l'extrait préhypophysaire au fœtus de cobaye in utero. *C. R. Soc. Biol. Paris* 1933, t. 113, p. 1.069.
 - Différences de sensibilité selon l'espèce, chez les mammifères, de la thyroïde à la thyrostimuline hypophysaire et de l'ovaire à la gonadostimuline. *C. R. Soc. Biol. Paris* 1932, t. 110, p. 716.
 - Signification physiologique du principe stimulant de l'ovaire, renfermé dans les extraits préhypophysaires. *C. R. Soc. Biol.* 1931, t. 106, p. 1.046.
 - L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice des glandes endocrines génitales (gonado-stimulante). Contribution à l'étude hypophysologique de l'ovaire et du testicule. *Arch. d'Anat.* 1932, t. 15, p. 237.

- Sur la spécificité du principe excito-sécréteur de la thyroïde renfermé dans les extraits de la pré-hypophyse. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1930, t. 105, p. 974.
- ARON et BENOIT. — Influence de la castration sur le taux d'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde présente dans le milieu intérieur chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol. Paris* 1931, t. 108, p. 784.
- ASCHEIM. — Uber die Wirkungsart gonadotroper Stoffe auf den Eierstock. *Arch. Gynäk.* 1933, t. 155, p. 44.
- BANIECKI. — Hypophysenvorderlappen hormon und Hypophyse. *Arch. Gynäk.* 1932, 149, p. 78.
- BELLERTY. — The endocrine factors concerned in the control of the ovarian cycle. *Xenopus laevis* as a test animal. *Biochem. J.* 1933, t. 27, p. 615.
- The endocrine factors concerned in the control of the ovarian cycle. *Ranatemporaria* as test animal. The action of anterior lobe pituitary extracts on the ovary. *Biochem. J.* 1933, t. 27, p. 2.022.
- BELTRAMETTI. — Die Sexualfunktionen in ihrer Beziehung zum Wasserhaushalt, insbesondere zum Diabetes insipidus. *Endokrinologie*, 1935, t. 16, p. 241.
- BIALET-LAPRIDA. — Action de la folliculine sur l'hypertrophie compensatrice de l'ovaire. *C. R. Soc. Biol. Buenos-Aires*, 1933, t. 114, p. 383.
- Action de la folliculine sur l'ovaire adulte. *C. R. Soc. Biol. Buenos-Aires*, 1933, t. 114, p. 381.
- Action de la folliculine sur le développement de l'ovaire. *C. R. Soc. Biol.*, Buenos-Aires, 1933, t. 114, p. 377.
- BORST, DODERLIN et GOSTIMIROVIC. — Die Wirkung des Prolan A auf die männliche und jugendliche weibliche Keimdrüse. *Munch. Med. Wschr.* 1931, t. 1, p. 19.
- BRINDEAU, HINGLAIS et HINGLAIS. — Recherches sur les propriétés physiologiques du prolân. *Pr. Méd.* 1934, t. 24, p. 1.657.
- BROUHA et COLLIN. — Equilibre hormonal et gravidité. Rapport à la IX^e réunion de l'Association des Physiologistes de langue française. Paris 1935, p. 242-348.

- BRUNELLI. - - Sugli estratti ovarici totali. *Gior. Clinica Medica*, 1936, t. 4, p. 364.
- BURNS et BUISSE. — The effects of extracts of the mammalian hypophysis upon immature salamanders. *Anat. Rec.* 1931, t. 51, p. 155.
- BUTENANDT. — *Deutsche med. Woch.* 1934, t. 60, p. 771.
— *Med. Klin.* 1934, t. 30, p. 655 et 854.
- BUISSE et BURNS. - Ovulation in the neotonic amblyostomatigrinum following administration of extract of mammalian anterior hypophysis. *Proc. exp. Soc. Biol. and Med.* 1931, t. 29, p. 80.
- CALATRONI. — Accoutumance de l'ovaire à l'action prolongée de la folliculine. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1934, t. 117, p. 452.
- CASTAIGNE. — Chronique. *Journal Médical français*, 1936, p. 329.
- CLAUBERG et BREIPOHL. --- Zur Regulierung der Hypophyse durch das Ovarium. *Arch. Gynäk.* 1935, t. 158, p. 567.
- olikel und Luteohormon in ihrer Rüchwirkung auf den Hypophysenvorderlappen. *Klin. Wschr.* 1935, t. 14, p. 119.
- CLARK. — A sex difference in the change in potency of the anterior hypophysis following bilateral castration in newborn rats. *Anat. Rec.* 1935, t. 61, p. 193.
- COLLE et HART. — *Am. Journ. of Physiol.* 1930, 93, p. 57.
- COLLIP. — Les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse, état actuel de la question. *Journal Médical français*, 1936, t. 25, p. 331.
- COLLIP, SELYE, THOMPSON et WILLIAMSON. — Replacement of gonadatropé action of pituitary in the hypophysectomized rat. *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.* 1933, t. 30, p. 665.
- COURRIER et GROS. — Action des substances gonadotropes chez la femelle impubère du singe. *C. R. Soc. Biol.* 1934, t. 116, p. 1.392.
- D'AMOUR. — Effect of oestrin injections on the anterior lobe. *J. of Biological Chemistry* 1931, t. 92, p. 85.
- DAVY. — Factors to be considered in immature female rats situation of pregnancy urine. *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.* 1935, t. 32, p. 927.

- DBL CASTILLO. — Verhinderung der Ovulation beim Kaininchen durch das Folliculin. *Rev. Soc. arg. Biol.* 1932, t. 8, p. 591.
- DINGEMAUSE et DE JOUGH. — Die Mehrheit der Sexualhormone der Hypophyse; Wirkung auf weiblichen Tiere. *Pflüger Arch.* 1931, t. 226, p. 543.
- DOHRN et HOHLWEG. — Hormonale Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. *Verh. 2 internat. Kongr. Sex.forsch.* 1931, p. 436.
- DOISY, CURTIS et COLLIER. — Effect of theelin upon the developing ovary of the rat. *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.* 1931, t. 28, p. 885.
- DOMM. — Precocious development of sexual characters in the fowl by homeoplastic hypophysal implants. *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.* 1931, t. 29, p. 308.
- DUBOWIK. — Über die funktionellen Wechselbeziehungen zwischen dem Hypophysenvordrelappens und den Eierstöcken. *Pluggers Arch.* 1935, t. 235, p. 412.
- Über die funktionelle Arbeit des Vorderlappens den Hypophyse. *Schmeidebergs Arch.* 1930, t. 158, p. 154.
- DURUPT, LAGARDE et BREGON. — Sur la présence dans les urines de certaines femmes d'une substance antagoniste des fhormones œstrales. *C. R. Soc. Biol.* 1935, t. 120, p. 852.
- EMERY. — The hypertrophie of the ovary in relation to the ovarian hormone. *Am. J. physiol.* 1933, t. 105, p. 30.
- ENGLE. — Biological differences in responses of the femal macacus monkey to extracts of the anterior pituitary and of human urine. *Am. J. Physiol.* 1933, t. 106, p. 145.
- EVANS. — The repair of the reproductive system of hypophysectomized female rats by combinations of an hypophysed extract (synergist) with pregnancy prolan. *Endocrinology* 1934, t. 18, p. 601.
- Further studies on the hypophyseal substance giving increased gonadotropic effects when combiner with prolan. *J. of Med.* 1933, t. 58, p. 545.

- FELS. --- Etudes sur l'hormone du corps jaune. *C. R. Soc. Biol.* 1935, t. 120, p. 730.
- Ein Beitrag zur Frage nach der Produktionsstätte der gonadotropen Hormone und der Hypophyse. *Klin. Wochschr.* 1933, t. 1, p. 504.
- FEVOLD et HISAW. — Interactions of gonad-stimulating hormones in ovarian development. *Am. J. Physiol.* 1934, t. 109, p. 655.
- FIESSENGER. — Introduction à l'étude de la physiopathologie endocrinienne. *Journal des Praticiens*, 1932, p. 769.
- Les syndromes hypophysaires. *Journal des Praticiens*, 1936, p. 96.
- FIESSENGER, MORICARD et LAUR. — *Annales de Médecine*, 1934, t. 36, p. 410.
- FIESSENGER et MORICARD. — De la signification et des conditions d'effets de lutéinisation d'ovaire de souris impubère après injection d'extraits d'urine de femme ménopausique. *Soc. de Biol.* 1934, t. 17, p. 418.
- FRIEDMANN. — Humoral mechanismus concerned in ovulation in the rabbit. *Endocrinology* 1930, t. 14, p. 328.
- FRIEDMAN et NICE. — Multiple ovaries and the oestrus cycle in the white rat. *Am. J. Physiol.* 1935, t. 95, p. 40.
- Multiple ovaries and oestrus. *Am. J. Physiol.* 1930, t. 93, p. 650.
- GROSSER et WEHERFRITZ. — Über Veränderungen der innersekretorischen Drüsen nach operativer Entfernung der Hypophyse bei der Ratte. *Arch. Gynäk.* 1934, t. 158, p. 98.
- GUTOWSKA. — Effects of prolonged per-oral administration of large doses of pituitary anterior lobe to laying hens. *Quart. J.* 1931, t. 21, p. 197.
- GUYENOT, PONSE, DOTRENS, VALLETTE et TROLLIET. — Action des extraits alcalins d'hypophyse antérieure sur cobaye. *Rev. suisse zool.* 1933, t. 40, p. 217.

- GUYENOT, PONSE, FEHR et MOSZKOWSKA. — Action des extraits préhypophysaires alcalins sur la femelle immature du cobaye. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1932, t. 110, p. 19.
- HARTMAN, FIROR et GEILING. — The anterior lobe and menstruation. *Am. J. Physiol.* 1930, t. 95, p. 662.
- HAUPTSTEIN. — Zum Wirkungsmechanismus des Sexual (Follikel) Hormons. *Endokrinologie* 1932, t. 10, p. 321.
- HIGUCHI, KAZUSHIGE. — Über Brunsterscheinung an infantilen Ratten bei Hypophysen implantation von Kastrierten und normalen Spenderm und in Verbindung mit Injection von Follikelhormon oder Luteolipex. *Zbl. Gynäk.* 1931, p. 2.341.
- HILL et PARKES. — Effect of untreated urine of pregnancy of the hypophysectomized rabbit. *J. of Physiol.* 1931, t. 72, p. 15.
- The relation between the anterior pituitary body and gonads. *Proc. Roy. Soc. Lond.* 1930, t. 107, p. 30.
- Studies on ovulation. *J. of Physiol.* 1931, t. 71, p. 36.
- HISAW, FEVOLD et LÉONARD. — Effects of hypophysal extracts on sexuality immature monkeys. *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.* 1931, t. 29, p. 204.
- HOFFMAN. — The effect of anterior hypophysal implants upon senile ovaries of mice. *Am. J. Obstetr.* 1931, t. 22, p. 231.
- HOBGEN, LANCELOT, ENID et SLOME. — Studies on the pituitary. *J. of exper. Biol. S.* 1931, t. 8, p. 345.
- HOHLWEG. — Veränderung des Hhpophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit grossen Dosen von Follikelhormon. *Klin. Wschr.* 1934, t. 13, p. 93.
- Corpus luteum Hormon und Kastrationshypophyse. *Klin. Wschr.* 1935, t. 14, p. 1.027.
- HOHLWEG et DOHRN. — Beziehungen zwischen hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. *Wien. Arch. inn. Med.* 1931, t. 21, p. 337.

- HOHLWEG et JUNKMANN. — Régulation hormono-nerveuse des fonctions du lobe antérieur de l'hypophyse. *Klin. Woch.* 1932, t. 9, p. 8.
- HOUSSAY. — Action sexuelle de l'hypophyse sur les poissons et les reptiles. *C. R. Soc. Biol.* 1931, Paris, t. 106, p. 377.
- HOUSSAY, GUISTI et LESCANO-GONZALEZ. — Action de la greffe ovarienne sur les vésicules séminales. *C. R. Soc. Biol. Paris* 1931, t. 107, p. 1.203.
- HOUSSAY et GUISTI. — Les fonctions de l'hypophyse et de la réaction infundibulo-tubérienne chez le crapaud *bufo arenarum*. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1930, t. 104, p. 1.105.
- Sexualfunction, Hypophyse und Hypothalamus bei der Kröte. *Rev. Soc. Arg. Biol.* 1930, t. 6, p. 146.
- Hypophyseneinpflanzung und Überweiblichung von Meerschweinchen mit Eierstockuberpflanzung. *Rev. Soc. Arg. Biol.* 1931, t. 7, p. 103.
- HOUSSAY et LASCANO-GONZALEZ. — Hypophyse et corps de Bidder. *C. R. Soc. Biol. Paris* 1931, t. 108, p. 131.
- HOUSSAY, GUISTI et LESCANO-GONZALEZ. — Implantation d'hypophyse et hyperféminisation des cobayes par greffe ovarienne. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1931, t. 107, p. 1.201.
- JARES. — Studies on introduction of ovulation and the inhibitory influence of corpora lutea on ovulation in the rabbit. *Am. J. Physiol.* 1932, t. 101, p. 545.
- JAYLE. — Hypophyse et ovaire. Considérations générales, anatomies et données cliniques. *Revue française de Gynécologie et d'Obstétrique*, 1932, p. 637.
- JOHNSON. — Ovarian response in monkeys (*macacus rhesus*) to injections of antuitrin S. *Am. J. Obstetr.* 1936, t. 29, p. 120.
- JOHNSTONE, WIESNER et MARSHALL. — The therapeutic application of gonadotropic hormones. *Lancet* 1932, t. 2, p. 509.
- KEHL. — Action d'un extrait d'hypophyse ant. de mammifère sur la ponte des batraciens. *C. R. Soc. Biol. Paris* 1930, t. 103, p. 740.

KLEIN et ARON. — Les hormones préhypophysaires de l'urine chez la femme enceinte. *Soc. d'Obstétr. et de Gynéc. Strasbourg*, 1931, p. 310.

KRAUL. — Die Beeinflussung der Hypophysen vor des lappenfunktion durch hormonale Substanzen und deren praktische Bedeutung. *Arch. Gynäk.* 1932, t. 148, p. 65.

— Zur Funktion des Hypophysenvorderlappens. *Wien. Klin. Woch.* 1931, t. 1, p. 472.

— Certain news observations on the action of the anterior pituitary. *Am. J. Obstetr.* 1931, t. 21, p. 301.

KRAUS. — Zur Frage der Bildungsstette des übergeordneten Geschlechtshormons im Hypophysenvorderlappen. *Beitr. path. anat.* 1933, t. 91, p. 245.

KUNDE. — The effect of oestrus administration on the reproductive and blood vascular systems : the thyroid, thymus, hypophysis, adrenals, kidneys, liver and splen. *Amer. J. Physiol.* 1931, t. 96, p. 677.

KUNISCHIGE. — Über die Wirkung der Hypophysenvorderlappenemulsion auf die weibl. Geschlechtsorgane. *Okayama Igekki* 1931, t. 43, p. 2.852.

— Studien über das sogenannte Hypophysenvorderlappen hormon. *Okayama Igakki Zasshi*, 1931, t. 43, p. 1.150.

LANE. — Action de l'œstrine sur le complexe hypophyso-gonadale chez la rate juvénile. *Am. J. Physiol.* 1935, t. 110, p. 681.

LAROCHE Guy. — Traitement antéhypophysaire des insuffisances ovariennes. *Le documentaire médical*, 1935, p. 7.

LAROCHE et SIMONNET. — Etude physiologique et clinique d'une hormone antéhypophysaire. *Pr. Méd.* 1932, t. 1, p. 710.

LÉONARD. — The nature of the substance causing ovulation in the rabbits. *Am. J. Physiol.* 1931, t. 98, p. 406.

LÉPINE. — Action des doses élevées d'extrait d'hypophyse antérieure sur l'aptitude du rat à la reproduction. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1931.

- LIPSCHUTZ. — Experiments on the gonadotrope complex of the anterior lobe of the hypophysis. *Quart. J. exper. Physiol.* 1934, t. 2, p. 133.
- Différences préhypophysaires spécifiques du sexe chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.* 1935, t. 118, p. 331.
- Nouvelles recherches sur le coefficient de lutéinisation de la préhypophyse. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1933, t. 112, p. 1.145.
- Sur la question du facteur lutéinisant dans l'hypophyse du cobaye. *C. R. Soc. Biol. Paris* 1931, t. 108, p. 646.
- The internal secretions of the sex glands. *Wililams and Wilkins* (Baltimore) 1924.
- Activation de la préhypophyse par intervention ovarienne. *C. R. Soc. Biol. Paris* 1935, t. 111, p. 352.
- LIPSCHUTZ, KALLAS et PAEZ. — Lobe antéhypophysaire et puberté. *Pfluggers Arch.* 1929, t. 221, p. 695.
- LIPSCHUTZ et REYES. — Différences préhypophysaires spécifiques du sexe chez le rat. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1932, t. 109, p. 1.330.
- LOEB. — Effect of different anterior pituitaries and human pregnancy urine on rat sex organs. *Proc. Exper. Biol. and Med.* 1933, t. 30, p. 1.330.
- LOESER. — Die Schidddrüsenwirksame Substanz des Hypophysenvorderlappens I und II ? *Arch.* 1934, t. 176, p. 697.
- MAC CORQUODALE, THAYER et DOISY. — *Journal of biological chemistry*, 1936, t. 115, p. 435.
- MARLOW et GROETSEMA. — The effect of injection of residual ovarian extracts. *Endocrinology* 1935, t. 19, p. 415.
- MARTINS. — On the reproductive capacity of mice after hypophyseal implants. *Mem. Inst. Cruz. Supp.* 1929, t. 12, p. 294.
- Puberté précoce par parabiose et ovulation. *C. R. Soc. Biol. Paris* 1931, t. 106, p. 508.
- Différenciation fonctionnelle de l'hypophyse en rapport avec le sexe. *C. R. Soc. Biol. Paris* 1930, t. 105, p. 99.

- Researches on the physiology of the anterior hypophysis and sexual glands. *Mem. Inst. Cruz. Suppl.* 1929, t. 10, p. 242.
- MARTINS et DE NELLO. — Sur les résultats de la parabiose de rats femelles avec des rats castrés et hypophysectomisés. *C. R. Soc. Biol.* 1934, t. 117, p. 1.258.
- MARTINS et ROCHA. — Influence de la castration, des greffes et des implantations de glandes sur le lobe antérieur de l'hypophyse. *C. R. Soc. Biol. Paris* 1930, t. 105, p. 793.
- MEYER et GUSTUS. — Refractoriness to ovarian stimulation in rhesus monkey. *Sc. N. Y.* 1935, p. 208.
- MOELLER et CHRISTENSEN. — Studien über das Zusammenspiel von Hypophysen und Ovarialhormonen, insbesondere im Lichte von Parabiosenversuchen. Copenhagen, 1935 en. Levin et Munksgaard.
- MORICARD. — IX^e Réunion de l'Association des Physiologistes de langue française, 1935, p. 350, 357.
- II^e Réunion de l'Association des Physiologistes de langue française. 1936, p. 241-246.
- Déclenchement de la métaphase de la première mitose de maturation de l'ovocyte par injection de mitosine. X^e Réunion de l'Association des Physiologistes de langue française. 1936, p. 239.
- Mitose et mitosines. *Pr. Méd.* 1936, p. 314.
- MOSKOWSKA. — Sur un principe lutéinisant du lobe postérieur de l'hypophyse. *C. R. Soc. Biol. Genève* 1935, t. 52, p. 60.
- NELSON. — Concerning the anterior pituitary gonadal interrelation. *Endocrinology*, 1935, t. 19, p. 187.
- Concerning the anterior pituitary-gonadal interrelations. *Endocrinology* 1934, t. 15, p. 187.
- NEUMANN. — Virilismus, ovarielle funstiotörung und Hypophysenvorderlappenhormonausscheidung. *Klin. Wechschr.* 1934, t. 2, p. 1.278.
- NITZESCU et MUNTEANU. — Action mélanophorique de l'hormone sexuelle œstrienne. *Bull. Sect. sci. Acad. Roum.* 1934, t. 26, p. 211.

- OESTERREICHER. — Gonadotrope Hormone des Hypophysenvorderlappens und menstruellen Cyclus. *Klin. Wschr.* 1935, t. 14, p. 1.570.
- PENAU et SIMONNET. — Contribution à l'étude du corps jaune. Titrage biologique de l'hormone lutéinique. *Journal de Pharmacie et de Chimie* 1935, t. 21, p. 193 et 485.
- PFEIFFER. — Origin of functional differences between male and female hypophyses. *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.* 1935, t. 32, p. 603.
- RASMUSSEN. — Proportions of the various constituents of the normal adult human female hypophysis. *Proc. Soc. exper. Biol.*, 1931, t. 28, p. 716.
- REIPRICH. — Über die Biologie und diagnostisch-therapeutische Bedeutung der Sexualhormone des Hypophysenvorderlappens. *Z. Geburtsh.* 1935, t. 109, p. 286.
- REISS, SELYE et BALINT. — Über die Wirkung alkalischer Hypophysenvorderlappenextracte an das genitale des weibl. Ratte. *Endokrinol.* 1931, t. 8, p. 15.
- RICHTER et WISLOCKI. — Anatomical and behavior changes produced on the rat by complete and partial extirpation of the pituitary glands. *Am. J. Physiol.* 1930, t. 95, p. 481.
- RIDDLE. — Studies on pituitary functions. *Endocrinology* 1931, t. 15, p. 307.
- RIVOIRE. — Corrélations hypophyso-endocriniennes. *Pr. Méd.* 1935, p. 528.
- *Presse Médicale* 1934, n° 75 et 96; 1935, n° 9.
- *Annales de Thérapie Biologique*, 15 janv. 1935.
- ROSAHA, GREENE et HU. — Observations on the treatment of infantile rabbits with antuitrin S. *Proc. Soc. exper. Med.* 1934, t. 31, p. 1.008.
- ROSTAND. — Hypophyse et ovulation chez les batraciens. *C. R. Soc. Biol. Paris* 1934, t. 117, p. 1.079.
- ROUSSY et GOURNAY. — Hypophyse et région infundibulo-tubérienne, p. 403-455 in *Traité de Physiologie normale et pathologique* de G.-H. Roger (Masson et Cie, éd. Paris, 1928).

- SIMONNET. — L'hormone folliculaire. Masson, éd. Paris 1937.
- SMITH. — The secretory capacity of the anterior hypophysis as evidenced by the effect of partial hypophysectomies in rats. *A. at. Rec.* 1932, t. 52, p. 191.
- General Physiology of the anterior hypophysis. *Glanduller Physiology and Therapy*, 1935, t. 29, p. 61.
- SPAUL. — On the activity of the anterior lobe pituitary. *J. of exper. Biol.* 1930, t. 49, p. 87.
- SPENCER, D'AMOUR et GUSTAVSON. — Effects of continued oestrin injections on young rats. *Am. J. Anat.* 1932, t. 50, p. 129.
- SRUYDER et WISLOCHI. — The effect of the injection of urine from pregnant mammals on ovulation in the rabbit. *Bull. Hopkins Hosj.* 1931, t. 48, p. 362.
- TIXIER Georges. — Les organes d'animaux employés dans l'industrie biologique. Masson et Cie, édit. Paris, 1934.
- WADE et DOISY. — The prolonged administration of theelin and theelol to male and female rats and its bearing to reproduction. *Endocrinology* 1935, t. 19, p. 77.
- WALLEN LAWRENCE. — Proof of the existence of a follicle-stimulating and a luteinizing hormone in the anterior lobe of the pituitary. *J. of Pharm.* 1934, t. 51, p. 263.
- WHITE. — The effect of hypophysectomy of the rabbit. *Proc. Roy. Soc. Lon.* 1933, t. 114, p. 64.
- WIESNER. — The gonadotrope actions of the anterior lobe of the pituitary. *Proc. Roy. Soc. Edimburgh* 1930, t. 50, p. 79.
- WIRZ. — Hypophysenvorderlappenhormone und Amenorrhoe. *Endocrinol.* 1934, t. 18, p. 299.
- WOLFE. — Ovulation in the pregnant rabbit. *Anat. Rec.* 1931, t. 49, p. 191.
- The effect of castration on the capacity of the hypophysis to induce ovulation. *Am. J. Anat.* 1932, t. 50, p. 351.

- Reaction of ovaries of mature female rats to injections of oestrin. *Soc. exp. Biol. and Med.* 1935, t. 32, p. 757.
- Reaction of the anterior pituitary of immature female rats to injection of pregnancy urine extracts. *Am. J. Physiol.* 1934, t. 110, p. 159.
- WORONZOWA et BLACHER. — Die Hypophyse und die Geschlechtsdrüsen der Amphibien. *Roux Arch.* 1930, t. 121, p. 327.
- ZONDEK. — Action of folliculine and prolactin on the reproductive organs of the rat during hibernation. *Lancet* 1935, p. 1256.
- Hypophysenvorderlappen. *Arch. Gynäk.* 1930, t. 144, p. 133.
- Über die Hormone des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* 1930, t. 1, p. 1207.
- The inhibitory effect of follicular hormone on the anterior lobe of the pituitary gland. *Lancet* 1936, t. 230, p. 10.
- Über die Hormone des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* 1931, t. 2, p. 2121.
- Prolactin in the Hypophysis. 1° Prolactin in the Hypophysenvorderlappen und im Stiel beim Mensch und Rind. 2° Produktion des Prolactins in den basophilen Zellen. *Klin. Wschr.* 1933, t. 1, p. 22.
- Impairment of anterior pituitary function by follicular hormone. *Lancet* 1936, XV, p. 842.



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



